

右美托咪定用于食管癌根治术后清醒镇静对细胞免疫功能的影响^{*}

崔艳¹, 李伟敬², 杜文敏¹, 欧阳碧山³ (中国人民解放军第二六六医院: 1. 麻醉科; 2. 检验科, 河北承德 067000; 3. 海南省人民医院, 海口 570311)

【摘要】 目的 探讨右美托咪定用于食管癌根治术后清醒镇静对细胞免疫功能的影响。**方法** 食管癌患者 140 例随机分为治疗组与对照组, 每组各 70 例, 两组均选择静吸复合插管全身麻醉, 并顺利完成食管癌根治术, 对照组术后进行常规硬膜外自控镇痛, 在此基础上治疗组加用右美托咪定进行清醒镇静。**结果** 两组术毕及术后 72 h 外周血 CD3⁺ 和 CD3⁺CD8⁺ T 细胞绝对值均明显低于术前 ($P < 0.05$), 治疗组术毕及术后 72 h 外周血 CD3⁺ 和 CD3⁺CD8⁺ T 细胞绝对值明显高于对照组 ($P < 0.05$)。随着术后的恢复, 两组的视觉模拟量表 (VAS) 评分都呈现明显下降的趋势 ($P < 0.05$), 同时治疗组术后 24 h 与术后 72 h 的 VAS 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组术后排气时间、进流质时间与住院时间都明显少于对照组 ($P < 0.05$)。疗组术后切口出血、切口感染、肺部感染等并发症发生情况明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 右美托咪定有助于调整食管癌根治术后免疫紊乱, 缓解疼痛, 安全性好, 值得推广应用。

【关键词】 右美托咪; 食管癌根治; 清醒镇静; 细胞免疫功能

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 20. 010 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)20-2994-03

Influence of dexmedetomidine used for sedation after esophageal carcinoma radical resection on cellular immune function^{*} CUI Yan¹, LI Wei-jing², DU Wen-min¹, OUYANG Bi-shan³ (1. Department of Anesthesiology; 2. Department of Clinical Laboratory, 266 Hospital of PLA, Chengde, Hebei 067000, China; 3. Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan 570311, China)

【Abstract】 Objective To investigate the influence of dexmedetomidine used for sedation after esophageal carcinoma radical resection on cellular immune function. **Methods** 140 cases of esophageal carcinoma were randomly divided into the treatment group and the control group with 70 cases in each group. The two groups selected the intravenous inhalation combined intubation general anesthesia and the radical resection of esophageal cancer was smoothly completed. The control group was performed the conventional patient-controlled epidural analgesia after surgery, while on this basis the treatment group was added with dexmedetomidine for sedation. **Results** The peripheral blood CD3⁺ and CD3⁺CD8⁺ lymphocyte absolute values at the end of operation and postoperative 72 h in the two groups were significantly lower than those before operation ($P < 0.05$), but the peripheral blood CD3⁺ and CD3⁺CD8⁺ lymphocyte absolute values at the end of operation and postoperative 72 h in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). With the postoperative recovery, the VAS scores in the two groups all showed the significant decreasing trend ($P < 0.05$), but the VAS scores 24, 72 h after surgery in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). In the treatment group, postoperative exhaust time, hospitalization time and liquid diet time were significantly less than those in the control group ($P < 0.05$). The postoperative wound bleeding, wound infection and lung infection and other complications in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine conduces to adjust the immunologic derangement after esophageal cancer radical operation, alleviate pain, has good safety and deserves to be promoted and applied.

【Key words】 dexmedetomidine; esophageal cancer; sane and calm; cellular immune function

食管癌根治术的本质是通过手术的方法去除癌组织、修复健康组织和重建功能^[1]。但在围术期, 患者机体不但要经历病变所造成的损害, 手术与麻醉对机体应激作用也十分明显^[2]。应激反应对免疫功能起到抑制作用, 有利于手术后肿瘤细胞的扩散, 对患者的痊愈造成一定影响^[3]。而食管癌患者的细胞免疫功能普遍低下, 患者外周血 T 淋巴细胞亚群水平明显降低, 机体识别和杀伤突变细胞变得更加困难。此外免疫抑制因子会由肿瘤细胞释放出来, 在此免疫抑制因子的作用下, 自然杀

伤细胞的活性会大幅度降低, 从而严重抑制 T 淋巴细胞的增殖^[4]。清醒镇静是指用药物使患者的意识受到抑制, 在一直保有自主呼吸的同时能够对指令做出正确响应的状态^[5]。清醒镇静使患者能够顺利地配合进行手术, 具有清醒快、住院时间短等优势, 目前临床上常用的清醒镇静药物有咪达唑仑、苯巴比妥等^[6-7]。右美托咪定是 α_2 肾上腺能受体激动剂, 其特点是具有高选择性, 另外还能有助于催眠、镇静, 能减少阿片类药物用量^[8]; 也可以减轻心肌耗氧, 稳定血流动力学, 并且呼吸抑制

^{*} 基金项目: 海南省自然科学基金资助项目 (310127)。

作者简介: 崔艳, 女, 本科, 主治医师, 主要从事麻醉研究。

作用轻微等,但对于细胞免疫的作用还不清楚^[9]。本研究探讨了右美托咪定用于食管癌根治术后清醒镇静对细胞免疫功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 征得解放军第二六六医院医学伦理学委员会审批同意,选择 2011 年 8 月至 2014 年 4 月期间该院住院治疗的食管癌患者 140 例作为研究对象,患者及其家属均签订了知情同意书。纳入标准:患者进行食管癌根治术并全身麻醉;年龄 30~60 岁;美国麻醉医师协会(ASA)分级为Ⅰ~Ⅱ级;术中、术后 1 周均未输血;适应手术治疗。排除标准:已知对右美托咪定过敏;精神障碍或者服用精神治疗药物;体质量指数大于 25 kg/m²;同时肝、心、肾或内分泌系统有严重疾病,或是患有免疫性疾病;手术前存在放疗、化疗、免疫辅助治疗或是激素治疗史,手术前 1 个月内曾出现感染发热的症状,有服用非甾体类抗感染药及激素类药物史等。根据随机对照双盲原则把上述患者分为治疗组与对照组,每组各 70 例,两组患者年龄、手术时间、体质量指数、肿瘤分期、术中出血量、性别差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较

项目	治疗组($n=70$)	对照组($n=70$)
性别(男/女, n/n)	38/32	36/34
年龄(岁)	48.44±3.22	48.27±4.19
体质量指数(kg/m ²)	22.38±1.87	22.76±2.09
肿瘤分期(Ⅱ/Ⅲ, n/n)	45/25	48/22
手术时间(min)	128.76±22.98	130.76±24.11
术中出血量(mL)	225.90±45.29	228.76±39.18

表 2 两组不同时间点的免疫功能指标对比(cells/ μ L, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	CD3 ⁺			CD3 ⁺ CD8 ⁺		
		术前	术毕	术后 72 h	术前	术毕	术后 72 h
治疗组	70	845.66±100.39	689.87±153.90* [#]	763.87±100.20* [#]	276.93±66.39	233.87±61.67* [#]	259.87±58.29* [#]
对照组	70	842.98±98.27	477.39±100.27	583.87±167.26	278.09±71.63	157.29±62.00	188.37±57.44

注:与本组术前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.2 VAS 评分比较 随着患者术后逐渐恢复,两组的 VAS 评分均呈现明显下降的趋势($P<0.05$),同时治疗组术后 24 h 与术后 72 h 的 VAS 评分明显低于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组术后不同时间点 VAS 评分对比(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	术毕	术后 24 h	术后 72 h
治疗组	70	7.28±1.98	4.87±1.87* [#]	2.09±1.73* [#]
对照组	70	7.33±2.09	5.76±2.10*	2.87±0.99*

注:与本组术前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 术后恢复情况比较 治疗组术后排气时间、进流质时间与住院时间都明显少于对照组($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组术后恢复情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	排气时间(h)	进流质时间(h)	住院时间(d)
治疗组	70	75.39±13.98 [#]	87.76±19.28 [#]	12.87±6.93 [#]
对照组	70	90.98±12.87	103.87±22.87	17.37±5.00

注:与对照组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.4 术后并发症情况比较 治疗组术后切口出血、切口感染、肺部感染等并发症发生情况明显低于对照组($P<0.05$),见

1.2 麻醉方法 两组均选择静吸复合插管全身麻醉,并顺利完成手术。术后清醒镇静与镇痛均采用硬膜外自控镇痛(PCEA),选用 Genlstar 镇痛泵,对照组术后镇痛药配方为 0.1%甲磺酸罗哌卡因和 1 μ g/mL 芬太尼,常规输注,根据视觉模拟评分(VAS)调节输注速率和单次剂量。治疗组在此基础上加用右美托咪定(江苏恒瑞医药股份有限公司提供)0.2~0.3 μ g/(kg·h),微泵注入。

1.3 观察指标 免疫功能:所有患者在术前、术毕与术后 72 h 这 3 个时间段各采集外周静脉血 1.5 mL 送检,进行 CD3⁺淋巴细胞、CD3⁺CD8⁺淋巴细胞绝对值的测定,检测仪器为美国 BD 公司生产的 FACSCalibur3.0 流式细胞仪,分别报告总 T 淋巴细胞(CD3⁺)、Th 细胞(CD3⁺CD4⁺)的绝对值。疼痛评估:所有患者都在术毕、术后 24 h 与术后 72 h 选择视觉模拟量表(VAS)进行疼痛评估,分为 0~10 分进行评分,分数越高,疼痛越严重。术后恢复情况:观察两组的术后排气时间、进流质时间与术后住院时间。并发症情况:观察与记录两组的术后并发症,分别是切口感染、术后切口出血及肺部感染等状况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件包进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,等级资料两两对比采用秩和分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫功能指标比较 两组术毕及术后 72 h 外周血 CD3⁺和 CD3⁺CD8⁺淋巴细胞绝对值均较术前明显降低($P<0.05$),不过治疗组术毕及术后 72 h 外周血 CD3⁺和 CD3⁺CD8⁺淋巴细胞绝对值明显高于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 5。

表 5 两组术后并发症情况对比[n (%)]

组别	n	切口出血	切口感染	肺部感染
治疗组	70	1(1.4) [#]	1(1.4) [#]	2(2.9) [#]
对照组	70	4(5.7)	3(4.3)	6(8.6)

注:与对照组比较,[#] $P<0.05$ 。

3 讨论

手术切除病灶是食管癌患者治疗的主要方式之一^{〔10〕}。围术期的应激反应主要是由麻醉和手术创伤引起,是机体的一种病理生理变化过程,其中一个最明显的变化就是免疫功能的变化^{〔11〕}。通常认为适度的应激可提高机体的适应能力,对机体内环境的稳定起重要作用;而过度的应激则对机体有害,引起严重的代谢、免疫障碍和内稳态紊乱。在机体免疫系统组成中,细胞免疫对术后肿瘤细胞扩散起到控制作用,同时也有助于机体更好、更快痊愈^{〔12〕}。其中 T 淋巴细胞是宿主抵抗肿瘤细胞生长的重要防线,保持免疫系统内部环境稳定的一个关键是保持 T 细胞亚群之间的平衡,CD3⁺ T 细胞数量可反映机体总的细胞免疫状态,CD8⁺ T 细胞又叫做抑制性 T 细胞,对

机体的免疫应答起到抑制作用。有研究证实心理应激影响免疫功能的一个重要表现是增加了 $CD8^+$ T 细胞,同时降低了 T 淋巴细胞增殖能力,从而极易发生术后感染。盐酸右美托咪定是一种新型的高特异性 α_2 肾上腺素能受体激动剂,能有效地抑制手术创伤引起的应激反应,可抑制神经效应器接头去甲肾上腺素释放,进而降低交感张力^[13]。有研究表明盐酸右美托咪定的剂量有中度或重度镇静效果时,反而不能减轻电刺激痛和热刺激痛,提示盐酸右美托咪定的镇痛作用能减轻围术期应激反应,使得肿瘤患者可以获得细胞免疫功能,减轻抑制作用^[14]。本研究中,两组患者术毕及术后 72 h 外周血 $CD3^+$ 和 $CD3^+CD8^+$ T 细胞绝对值均较术前明显降低($P<0.05$),不过治疗组术毕及术后 72 h 外周血 $CD3^+$ 和 $CD3^+CD8^+$ T 细胞绝对值明显高于对照组($P<0.05$),在很大程度说明术后心理刺激作用受右美托咪定干预影响,使得手术后的免疫紊乱得到有效恢复。减少麻醉与手术引起的交感反射,同时抑制致炎性细胞因子分泌,可能是右美托咪定起到保护作用的原因。

心理应激是由于突然而来且异乎寻常的剧烈的精神刺激,多为—过性精神障碍,但是对患者的术后疼痛恢复有严重的影响。研究证实围术期应激的神经冲动可传入中枢,激活丘脑下部,使皮质类固醇激素水平增高,调整机体疼痛作用^[15]。然而多种神经内分泌通路会在手术作用下恢复活性,如果食管癌根治术的创伤过大,那么作用效果会更加明显,同时分泌肾上腺轴激素、儿茶酚胺及内源性阿片类药物,免疫功能在这些物质的刺激下会有所下降,促进术后疼痛的加剧。同样还有研究显示,盐酸右美托咪定对于中枢神经及外周血管 α_2 受体的激活作用是有针对性的,能够对释放去甲肾上腺素起到抑制作用,也能降低交感神经活性,使得血浆儿茶酚胺和肾素的浓度降低^[16]。本研究中,随着患者术后恢复,两组的 VAS 评分都呈现明显下降的趋势($P<0.05$),同时治疗组术后 24 h 与术后 72 h 的 VAS 评分明显低于对照组($P<0.05$)。说明应用右美托咪定后能明显抑制术后各种因素刺激导致的过强应激反应,缓解疼痛状况。

在肿瘤根治患者中,患者在长时间机械通气时如何镇静一直是难题。常规应用苯二氮卓类药物会导致呼吸抑制,机械通气时间延长,低血压。相关研究表明应用右美托咪定的患者停止机械通气时间缩短,更早恢复清醒状态^[17]。本研究中,治疗组术后排气时间、进流质时间与住院时间都明显少于对照组($P<0.05$)。主要在于右美托咪定有镇静、催眠和抗焦虑作用,表现为血浆中儿茶酚胺浓度降低。

右美托咪定常见不良反应为心血管效应,还可引起呕吐、口干等,不过小剂量的应用能减慢心率,降低血压,减少应激反应,维持稳定的血流动力学。本研究中,治疗组术后切口出血、切口感染、肺部感染等并发症发生情况明显低于对照组($P<0.05$),说明其应用更加安全,改善患者术后恢复。

总之,右美托咪定有助于调整食管癌根治术后免疫紊乱,缓解疼痛,更加有效发挥清醒镇静作用,安全性好,是一种很有前途的辅助药物。

参考文献

- [1] 傅钢兰,王萌,徐晓莹,等.右美托咪定对乳腺癌根治术患者围术期 T 淋巴细胞亚群的影响[J].中华实验外科杂志,2014,31(5):944-946.
- [2] 陈建勇,赵敏.右美托咪定不同给药途径影响手术患者临

床疗效的研究[J].中国现代医生,2014,52(28):44-47.

- [3] Hanci V, Güllü K, Karakaya K, et al. Rectal dexmedetomidine in rats: evaluation of sedative and mucosal effects [J]. Rev Bras Anesthesiol, 2015, 65(1): 1-6.
- [4] 文先杰,梁桦,刘远英,等.右美托咪定对烫伤大鼠细胞免疫功能的影响[J].中华麻醉学杂志,2014,34(10):1267-1270.
- [5] 何荷番,刘义彬,刘炜烽,等.右美托咪定对食管癌根治术后吗啡镇痛时细胞免疫功能的影响[J].中华麻醉学杂志,2014,34(7):781-784.
- [6] Carter R, Richardson A, Santoro J, et al. Is dexmedetomidine more effective than remifentanyl for neurologic outcomes in patients undergoing CEA surgery using regional anesthesia [J]. J Perianesth Nurs, 2014, 29(6): 466-474.
- [7] 刘丽,徐威,陈亚萍.右美托咪定对老年胃肠肿瘤根治术患者围术期细胞免疫功能的影响[J].中华麻醉学杂志,2013,33(10):1171-1173.
- [8] Kaur S, Attri JP, Kaur G, et al. Comparative evaluation of ropivacaine versus dexmedetomidine and ropivacaine in epidural anesthesia in lower limb orthopedic surgeries [J]. Saudi J Anaesth, 2014, 8(4): 463-469.
- [9] 胡惠英,李建华,李斌,等.右美托咪定对乳腺癌根治术后静脉镇痛时细胞免疫功能的影响[J].中华临床医师杂志:电子版,2013,23(7):10461-10464.
- [10] 丁进峰,林仙菊,曹东航.右美托咪定与丙泊酚靶控输注在烧伤换药镇痛效果比较[J].浙江医学,2014,36(11):1011-1013.
- [11] 罗国占,周晓筠,陈明湖,等.右美托咪定对子宫肌瘤切除术患者炎症因子及细胞免疫功能的影响[J].中国实用医药,2013,8(14):15-17.
- [12] 刘丽,唐俊,徐威,等.右美托咪定对老年肿瘤患者细胞免疫功能的影响[J].老年医学与保健,2013,19(5):282-284.
- [13] 齐艳艳,孟凡民,杜献慧.右美托咪定对腰-硬联合麻醉患者 Ramsay 评分水平及镇静效果的影响[J].中国实用医刊,2014,41(21):89-90.
- [14] Akkaya A, Tekelioglu UY, Demirhan A, et al. Comparison of the effects of magnesium sulphate and dexmedetomidine on surgical vision quality in endoscopic sinus surgery: randomized clinical study [J]. Rev Bras Anesthesiol, 2014, 64(6): 406-412.
- [15] 张昌峰,吴秀娟,蒋宗明,等.右美托咪定镇静对机械通气脓毒症休克患者细胞免疫和炎性因子的影响[J].河北医科大学学报,2013,34(1):33-36.
- [16] 姜景卫,毛美娟,祝雪芬,等.右美托咪定超前镇痛对腹腔镜下胆囊切除术患者应激反应与细胞免疫功能的影响[J].海峡药学,2013,25(6):76-78.
- [17] 梁桦,刘洪珍,王汉兵,等.右美托咪定对结肠癌根治术病人围术期细胞免疫功能和血循环微转移的影响[J].中华麻醉学杂志,2012,32(10):1165-1168.

(收稿日期:2015-03-20 修回日期:2015-06-25)